

Würzburg, 1959

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT VERSCHIEDENER
RESORBIERBARER, BLUTSTILLENDER SUBSTANZEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Elmar Löser
aus
Würzburg

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153519_0077

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT VERSCHIEDENER
RESORBIERBARER, BLUTSTILLENDE SUBSTANZEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Elmar Löser
aus
Würzburg

Würzburg 1959

Referent: Professor Dr. med. C. Stucke

Korreferent: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

Tag der Promotion: **23. 6. 59**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit!

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT VERSCHIEDENER RESORBIERBARER, BLUTSTILLENDER SUBSTANZEN

Das Problem der lokalen Blutstillung ist so alt wie die Chirurgie selbst. Gar nicht selten sogar hängt das Gelingen einer Operation von der Möglichkeit einer vollständigen Blutstillung intra operationem ab. Die arteriellen und die größeren venösen Blutungen lassen sich in den meisten Fällen ohne Schwierigkeiten durch die klassischen Methoden, die Kompression, die Unterbindung, die Umstechung und die moderne Methode der Elektrokoagulation stillen.

Es gibt jedoch auch Umstände, bei denen diese Möglichkeiten nicht mehr ausreichen. Hierzu gehören Blutungen aus dem Periost, den parenchymatösen Organen (Lunge, Leber, Niere) und aus der Markhöhle frakturierter großer Knochen, da man keine Klemmen ansetzen kann. Auch kapilläre Flächenblutungen aus diesen Organen und aus weichen oder bröckeligen Geweben, etwa bei Tumoren, sowie Blutungen an unübersichtlichen Stellen, beim Hochdruck oder einer Blutungsbereitschaft infolge einer pathologischen Blutzusammensetzung stellen auch heute noch wegen ihrer Unkontrollierbarkeit eine technische Schwierigkeit bei der Operation dar. Durch mannigfache Maßnahmen versucht man, sich bei diesen Blutungen zu helfen. Sie haben jedoch alle mehr oder weniger große Nachteile. Legt man z. B. eine Tamponade, so muß sie nach außen abgeleitet und später wieder entfernt werden. Es besteht also die Gefahr einer von außen einwandernden Infektion oder einer Nachblutung bei der Herausnahme infolge Lösung des gefäßverschließenden Pfropfes. Durch gerinnungsfähige Stoffe (z. B. Clauden, Tuffon, Sangostop usw.) oder durch vasokonstriktorisch wirkende Maßnahmen (Adrenalin-auflagen, heiße Kompressen, hypertonische Kochsalzlösung, Stryphnon usw.) werden im allgemeinen nur bei nicht allzustarken Blutungen vorübergehende Erfolge erzielt. Beim Versuch, durch getränkte Gazestreifen die Stoffe am Wirkungs-ort zu fixieren, sind wiederum die bereits erwähnten Gefahren bei der Entfernung der Streifen zu erwarten. Eine lokale Applikation gerinnungsfördernder Stoffe (Thrombokinase, Thrombin) hat den Nachteil, daß die pulverförmige oder flüssige

Substanz schon von einem schwachen Blutstrom weggeschwemmt wird. Die Tampnade mit lebendem Muskel in Form eines Muskelpflasters, die 1911 von Cushing eingeführt wurde, hatte den Vorteil, daß der Tampon nicht mehr entfernt werden mußte und daß die Blutstillung nicht nur auf mechanischem Wege, sondern außerdem noch durch Freisetzung von Thrombokinase aus dem Muskelgewebe auf chemisch-fermentativer Basis erfolgte. Der Nachteil, nicht immer und überall einen Muskel verwenden zu können, verleitete Lexer und Stich dazu, Binde- und Fettgewebe zu erproben, jedoch ohne wesentlichen Fortschritt gegenüber Cushing.

Nun galt es, andere Materialien und für diese Formen zu finden, welche die guten Eigenschaften besitzen und die genannten Nachteile vermeiden können. Eine schwamm- oder watteähnliche Form erwies sich dabei als am zweckmäßigsten. Ein solches Material läßt sich komprimieren oder dehnen und so in die gewünschte Form bringen. Außerdem kann es sich an bewegten Körperteilen mitdehnen und stört dadurch nicht in der Funktion. Infolge der Saugfähigkeit eignen sich solche Tampons auch zur lokalen Applikation von Medikamenten, etwa Antibiotikas. Ihre Wirkung ist zunächst einmal mechanisch durch den Druck auf die blutenden Gefäße. Wichtiger aber ist, daß diese schwammförmigen Tampons das ausströmende Blut nicht nur aufsaugen, sondern auch sehr schnell zur Gerinnung bringen. Das gebildete Fibrin dichtet das feine Maschennetz des Schwammes ab und stellt eine abdichtende Verbindungsschicht zwischen dem blutenden Organ und dem Schwamm her, die so stark ist, daß in der Regel keine Spontanablösungen und Spätblutungen vorkommen.

Eine Tränkung des Materials mit gerinnungsfördernden Mitteln ist nicht nötig, weil Schwamm- und Schaumstoffe auch ohne einen Thrombinzusatz blutstillend wirken. Durch diesen Zusatz wird der Wirkungsgrad der Trägersubstanz lediglich mehr oder weniger verstärkt. Das schnelle Zustandekommen der Gerinnung erklären Jenkins und Janda damit, daß die Thrombocyten an den scharfen Kanten der Trägerkristalle zerrissen werden und die gerinnungsaktiven Stoffe freigeben. Wesentlicher erscheint jedoch, daß das Schwammgerüst eine außerordentlich große Oberfläche besitzt, an der sich das instabile System des ungeronnenen Blutes leicht stabilisiert. Da die Größe der Gesamtoberfläche und die Saugfähigkeit einer bestimmten Volumeneinheit abhängig von der Porengröße sind, erscheint es

verständlich, daß diese ein Maß für die Saugfähigkeit und damit für den Wirkungsgrad des Präparates wird. Drückt man die Porengröße durch das Verhältnis von Gewicht zu Volumen pro cm^3 aus, so ergibt sich bei konstantem Gewicht, daß eine Substanz, die $8 - 9 \text{ mg/cm}^3$ wiegt, eine optimale Saugfähigkeit hat, während bei einem Gewicht von über 15 mg/cm^3 die Saugfähigkeit schlecht wird (Umbach und Hummel).

Man braucht also kein gerinnungsauslösendes Material zu verwenden, sondern man gibt einem beliebigen Material eine gerinnungsauslösende Struktur. Dieses Material soll für eine Verwendung als resorbierbarer Tampon noch andere günstige Eigenschaften aufweisen. Insgesamt stellt man heute an einen resorbierbaren Tampon folgende Grundforderungen:

1. Gute blutstillende Eigenschaft des Präparates
2. Verwendungsmöglichkeit als druckausübendes Material zur Tamponade
3. Völlige und reaktionslose Resorbierbarkeit durch Körpergewebe
4. Unschädlichkeit, besonders fehlende Antigen-Wirkung und absolute Sterilisierbarkeit, um keine Keime einzuschleppen, die hernach das Material als Nährboden benutzen
5. Schnelles Einsetzen der Wirkung
6. Anhalten der Wirkung
7. Leichte Applikation.

Besprechung verschiedener Tamponmaterialien

Zum ersten Mal benutze man 1879 in der Billroth'schen Klinik das nicht resorbierbare Penghawar djambi aus den Wurzelhaaren eines ostindischen Baumes zur Blutstillung. 1897 erprobte Lantz Gelatine, Salicyl- und Jodoform-agar als Tampons, jedoch wegen mangelnder Haftfähigkeit mit negativem Resultat. Es folgten 1911 und in den Jahren danach Cushing, Lexer und Stich mit der Verwendung körpereigenen Gewebes, was jedoch nicht immer reaktionslos einheilte. 1924 stellte Vogel das Vivicoll aus sterilem Rinderblutplasma her. Es war durch Natriumcitrat ungerinnbar gemacht und wurde kurz vor dem Eingießen in die Wundhöhle mit Calciumchlorid-Lösung wieder aktiviert. Das Blutplasma wurde in den folgenden 15 - 20 Jahren vom Thrombin abgelöst.

Schließlich lenkte der 2. Weltkrieg das Interesse auf die Entwicklung und klinische Anwendung der resorbierbaren Materialien. Aus Kohlehydraten, Eiweißstoffen, tierischem Bindegewebe und Fibrinschaum entwickelte man verschiedene blutstillende Tampons, die hier kurz besprochen seien.

Bice und Macmasters stellten durch Verkleistern, Ausfrieren und Wiederauftauen einer 5%igen Stärkesuspension einen Stärkeschwamm her. Er war jedoch zu brüchig für eine klinische Verwendung (Light), hatte nur ein geringes Absorptionsvermögen und wurde sehr langsam (über 50 Tage) und unter starker Zellreaktion resorbiert (Silvermann und Correll). -

1944 untersuchte man in England die Resorption von Alginaten. Man verwendete damals aus gefällttem Calcium-Alginat hergestellte Watte, Schwämme, Gaze usw. Ihre blutstillende Wirkung ist schwächer als die anderer, resorbierbarer Tampons, die Resorption nur oberflächlich, die Gewebsirritation und Toxizität größer. Sie sind jedoch billig herzustellen und leicht mit Medikamenten kombinierbar (Ganns). - 1942 gelang es Jäckel und Kenyon durch Oxydation von Zellulose einen resorbierbaren und zugleich blutstillenden Stoff, das "Oxycel", herzustellen. Der Oxydationsgrad kann hier beliebig gewählt werden und je höher die Oxydation, desto schneller erfolgt die Resorption. Jedoch inaktiviert die saure Reaktion ein etwa mit Oxycel kombiniertes Thrombin und Penicillin. Dieser Hauptnachteil fällt bei dem 1952 entwickelten "Sorbacel", ebenfalls einer oxydierten Cellulose, infolge seiner neutralen Reaktion weg (Herstellerfirma P. Hartmann, Heidenheim/Brenz). Vergleichende Tierversuche zeigten bei Sorbacel wesentlich günstigere Ergebnisse als bei Oxycel (Herzog und Eichenberger). Über seine klinische Anwendung liegen günstige Erfahrungen vor.

Fernerhin hat man aus Caseinfasern in den USA ("Aralac") und Italien ("Lanital") resorbierbare Tampons hergestellt, die jedoch keine Bedeutung gewinnen konnten.

Auf der Suche nach einer resorbierbaren Trägersubstanz für Thrombin, die billig, leicht und in großen Mengen zu beschaffen und hinsichtlich einer Anti-genwirkung und Virenübertragung ungefährlich ist, schufen Correll und Wise 1955 einen Gelatineschwamm, der unter dem Namen "Gelfoam" im Handel ist. Anfänglich wurde er nur in Verbindung mit Thrombin verwandt. Später jedoch

kam man davon ab, da der blutstillende Effekt des reinen, un kombinierten Gelatinetampons in den meisten Fällen ausreicht. Zur Herstellung des Schwammes wird eine niedrigprozentige Gelatinelösung mit einem geringen Formaldehyd-Zusatz zur Härtung versetzt. Anschließend wird Luft eingeblasen oder die Lösung schaumig gerührt, der Schwamm getrocknet und mehrere Stunden in trockener Hitze sterilisiert. Härte und Resorbierbarkeit des Schwammes sind allein abhängig von dem Formalinzusatz und der Dauer der Trockensterilisation. Mehr Formalin und längere Erhitzung bewirken härtere und langsamer resorbierbare Schwämme. Histologische Befunde verschieden präparierter Implantate, die bei leicht resorbierbaren Gelatinefilmen nach fünf Tagen, bei schwer resorbierbaren nach sechs Wochen gewonnen wurden, ergaben bei den leicht resorbierbaren ein leichtes Ödem mit vielen neutrophilen Leukocyten, die den Abbau bewirkten. Aber auch die Anwesenheit von Lymphocyten, Mastzellen und Fibroblasten wurde beobachtet. Bei der Resorption der schwer resorbierbaren Filme waren außer Fibroblasten und mononucleären Zellen vor allem Riesenzellen beteiligt. Die Zellreaktion war nicht stärker als bei normalen Coagula; nachteilige Gewebsreaktion oder Verkapselungserscheinungen wurden nicht beobachtet. Man stellte ferner fest, daß die proteolytische Abbaupzeit in vitro und die biologische Resorptionszeit in vivo bei verschiedenen Präparationen zwar in einer Relation zueinander stehen, jedoch in keiner konstanten.

Aus tierischem Bindegewebe durch Auflockerung der Sehnen größerer Schlachttiere wird seit 1950 in Deutschland das "Collagen" gewonnen. Isolierte Fibrillen von ca. 0,0075 mm Durchmesser werden durch einen bestimmten Vorgang schaumartig gemacht und bilden den Tampon. Die Bindegewebssubstanz wird dabei nicht zerstört, sodaß der ursprüngliche Charakter gewahrt bleibt. Bei der Anwendung tritt nach Angaben der Herstellerfirma (Dr. Ruhland Nachf., Neustadt/Donau) nur eine geringe Gewebsreaktion ein, eine Reizwirkung durch das denaturierte, gewebsfreundliche Material wurde nicht beobachtet. Collagentampons brachten nach Schwädt bei Blutungen aus accidentell eröffneten Venen (bis Zeigefingerstärke) und aus parenchymatösen Organen einen normalen Heilungsverlauf und eignen sich vorzüglich zur Unterpolsterung von Gesichtsoptionen und zum Ausfüllen von Gewebslücken und anderen Defekten.

Fibrin aus geschlagenem Blut als Material für resorbierbare Tampons zu verwenden, wurde erstmals unter Cushing versucht. Grey und Harvey gelang 1915 eine für die klinische Anwendung brauchbare Präparation, die jedoch ohne Thrombinzusatz wegen ihrer geringen mechanischen Gerinnungsförderung enttäuschte. Erst durch die im zweiten Weltkrieg in den USA entwickelte Plasmafraktionierung gelang es, die einzelnen Fraktionen rein zu gewinnen und praktisch unbegrenzt haltbar zu machen. 1944 berichtet Bering erstmals über das aus der sogenannten Fraktion I (Fibrinogen und ein Globulin, das Hämophilen fehlt) gewonnene Fibrin und seine Anwendung als blutstillender resorbierbarer Tampon. Der Fibrinschaum wird hergestellt aus einer schaumig geschlagenen Fibrinogenlösung, die durch Thrombinzusatz stabilisiert wird. Das Mischungsverhältnis der beiden Komponenten bestimmt die physikalischen und biologischen Eigenschaften des Fibrinschaumes. Im Laufe der Zeit gab man der Modifikation den Vorzug, die nur ein Minimum an Thrombin enthält. Da das Ausmaß der Gerinnungsförderung von der Thrombinmenge abhängt, muß der Schwamm vor der Applikation mit Thrombinlösung nachgetränkt werden. Ein großer Nachteil liegt darin, daß die Thrombinlösung immer frisch angesetzt werden muß. Diese Art von Fibrinschaum wird daher heute kaum mehr verwandt.

Besprechung der untersuchten Materialien:

Aus dem sich anbietenden Material wurden 6 Präparate, die in Deutschland und Europa von Bedeutung sind, ausgewählt und unter gleichen Bedingungen erprobt.

Es handelt sich um:

- | | | |
|----|---------------|--|
| 1. | Spongioprot | Fa. Heinr. Mack, Illertissen, |
| 2. | Gelita-Tampon | Fa. B. Braun, Melsungen, |
| 3. | Spongostan | Ferrosan A/S, Copenhagen, |
| 4. | Topostasin | Deutsche Hoffmann - La Roche AG, Grenzach, |
| 5. | Tabotamp | Hamburger Katgutfabrik GmbH, Hamburg, |
| 6. | Fibrospum | Nordmark-Werke, Uetersen/Holstein. |

Spongioprot, Gelitatampon und Spongostan sind Gelatineschwämme, Topostasin ein mit Thrombin getränkter Gelatineschwamm. Von den aus tierischem Gewebe hergestellten Materialien wurde Tabotamp ausgewählt, von den Fibrinschwämmen das Fibrospum.

Der Zweck dieser Arbeit ist, die aus verschiedenen Grundstoffen hergestellten Tampons hinsichtlich ihrer Resorptionszeit und der örtlichen Gewebsreaktion untereinander zu vergleichen.

Hierzu wurden die Präparate in Tierversuchen an Kaninchen implantiert und nach 5 Wochen samt dem umgebenden Gewebe wieder entfernt. Bei Vorversuchen hatte sich diese Verweildauer als optimal für eine Aussage erwiesen. Bei einer kürzeren Verweildauer ist besonders bei den langsamer resorbierbaren die Veränderung zu gering für eine endgültige Beurteilung, während ein längerer Zeitraum besonders bei den gut resorbierbaren keine wesentlichen Veränderungen mehr bringt.

Nach einer Enthaarung am Vortage wurden die Tiere in Äthernarkose operiert. Die Operation erfolgte unter sterilen Cautelen, das Fell wurde vor der Durchtrennung gejodet. Nach der Operation wurde die Wunde mit Klammern verschlossen. Ein zusätzlicher Verband erwies sich als unnötig.

Bei der Nachschau nach 5 Wochen wurden die Tiere durch Äther getötet,

die Implantationsstelle samt dem benachbarten Gewebe herausgeschnitten und in Formalin fixiert. Nach Einbettung in Paraffin erfolgte die Anfertigung der Schnitte und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und bei den Leberpräparaten zusätzlich noch mit Färbung nach van Gieson.

Die Resorption im Muskel wurde durch Versenken der Präparate in die Tiefe des M. quadriceps geprüft. Durch stumpfe Präparation wurden die Muskelfasern auseinandergedrängt und in die entstehende Vertiefung ein ca. 2 x 1 x Präparatdicke großer Würfel des Präparates versenkt. Ein Verschließen des Muskels mit Nähten wurde unterlassen, um untypische Gewebsreaktionen zu vermeiden. Das Verhalten gegenüber parenchymatösen Organen wurde an der Kaninchenleber geprüft. An der Teilungsfurche zwischen rechtem und linkem Leberlappen wurden die beiden sich gegenüberliegenden Lappenkanten in der ganzen Länge der Furche 1 cm breit abgeschnitten, zwischen die entstehenden Wundränder das Präparat gegeben und mit 2 - 3 Nähten fixiert.

Der blustillende Effekt war bei allen Präparaten stets prompt und sicher vorhanden. Die Blutungszeiten unterschieden sich kaum hinsichtlich ihrer Dauer. Insgesamt wurden von jedem Präparat 4 Muskel- und 2 Leberpräparate gewonnen.

Über die Resorption der Präparate machen andere Autoren folgende Angaben:

Sehr früh, schon nach einem Tag kommt es zu einer deutlich ausgeprägten, starken, ödematösen Aufquellung der Umgebung mit mäßiger Fibrinausschwitzung in den Tampon. Während die Tamponfasern hierdurch deutlich aufquellen, erfolgt fast gleichzeitig eine Imbibition des Gewebes. Einschlägige Untersuchungen von Kübler, Frank und Rosenberger zeigten zwei verschiedene Resorptionsformen, die ineinander übergehen können. Die eine besteht aus einem leichten Ödem und einem Wall neutrophiler Leukocyten, die besonders bei den leicht resorbierbaren Filmen den Abbau bewirken. Aber auch die Anwesenheit von Lymphocyten, Mastzellen und Fibroblasten wurde beobachtet. Bei überschießender Reaktion schwimmt der Tampon in Eiter und Detritus, es bildet sich eine bindegewebige Abkapselung und der Abbau des Schwammmaterials wird hierdurch stark verzögert. Dies tritt besonders bei entzündetem oder infiziertem Gewebe ein. - Bei der anderen Form quillt das Bindegewebe am Rand auf, und das Gewebe wird gleichzeitig

mit Rundzellen, überwiegend Lymphocyten infiltriert. Dann wächst junges Granulationsgewebe in den Schwamm ein, wobei die Fibroblasten längs der Fibrin- oder Gewebsfasern in den implantierten Stoff wandern. Mit ihnen dringen gleichzeitig die entstandenen Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen ein. Die implantierten Stoffteilchen werden teils fermentativ aufgelöst, teils von den Riesenzellen und Rundzellen abgebaut und der Raum von dem jugendlichen Granulationsgewebe ausgefüllt. Dieses schrumpft dann durch Flüssigkeitsabgabe und als Endzustand bleibt eine Narbe übrig. Die letztere Form der Resorption trifft man überwiegend bei schwer resorbierbaren Materialien an.

Die einzelnen untersuchten Stoffe unterscheiden sich lediglich in der Art und Dauer der Resorption, sowie in der Intensität der oben beschriebenen Reaktionen. Unter Resorptionsdauer wird die Zeit angenommen, in der sich noch Reste des implantierten Gewebes mikroskopisch nachweisen lassen.

Eiweißartige resorbierbare Schwämme

Spongioprot:

Es handelt sich um einen mit Formalin gehärteten, also denaturierten Gelatineschwamm, der getrocknet ist. Durch Entfernung der harten Oberfläche ist die Saugfähigkeit etwas erhöht. Das Präparat ist nicht getränkt und durch Erhitzen in trockener Luft sterilisiert. Es haftet im trockenen Zustand am Instrumentarium und auch an feuchten Organen. Spongioprot ist wasserunlöslich, hat keine weiteren Zusätze und wird in handlichen, steril verpackten Platten von ca. 0,25 cm Dicke in den Handel gebracht. Anaphylaktische Erscheinungen hat Spongioprot nicht gezeigt. Die Verkürzung der Blutungszeit bei kleineren Verletzungen gegenüber einer spontanen Blutstillung wird mit 40 - 50 % angegeben. Seine bakteriostatischen Fähigkeiten sind nur schwach, jedoch wegen des Formolgehaltes vorhanden. Der Schwamm selbst ist absolut steril.

Bei unseren Versuchen mit Spongioprot fanden wir makroskopisch nach 5 Wochen abgekapselte Implantate, welche eine umschriebene Vorwölbung des Muskels verursachten. Die Umgebung war völlig reizlos. Histologisch war vom Präparat selbst nach 5 Wochen nichts mehr zu erkennen. Wir fanden eine recht

starke Bindegewebsentwicklung mit herdförmig eingelagerten Xanthomzellen und einer sehr starken leukocyitären Infiltration; Fremdkörperriesenzellen waren dagegen nur in geringer Anzahl zu sehen. Wenn es zu einer Ausbildung einer intramuskulär sitzenden Fremdkörperentzündung kam, war die leukocytäre Infiltration besonders stark, die Schaumzellen waren häufiger und die Resorption leicht verlangsamt. Von dem Präparat waren dann noch kleine Reste histologisch zu erkennen. Leberpräparate konnten hier nicht mehr angefertigt werden, da das Präparat aus dem Handel gezogen wurde.

Umbach und Hummel berichten ebenfalls über eine relativ langsame Resorption, die wohl auf den Formolgehalt zurückgeführt werden muß. So fanden sie das Präparat an Hirnschnitten nach einer Woche noch kaum verändert vor. Frische Capillaren sproßten vom Rand her ein. An der Grenze zum Hirngewebe fanden sich reichlich Schaumzellen mit wabigem Cytoplasma. Nur unmittelbar um den Operationsdefekt bestand eine ganz leichte zelluläre Reaktion. Auch nach 2 Wochen waren immer noch Teile der Substanz unverändert nachweisbar. Die Organisation und Resorption hatte vom Rande her aber deutlich zugenommen. Eine leichte Gliaproliferation zeichnete sich ab. In der weiteren Nachbarschaft fanden sich außer einem leichten Ödem keine entzündlich-reaktiven Veränderungen mehr. Die bindegewebige Schwielenbildung, d. h. Ausprägung einer Narbe, war zwar im Vergleich mit der Anwendung nativer Gelatine etwas stärker, aber nicht größer als bei allen Hirneingriffen. Hinsichtlich des hämostatischen Effektes und der Resorption fanden sie Spongioprot dem Topostasin deutlich unterlegen. Die Blutungszeit dauerte 33 % länger, die Resorption ging wesentlich langsamer vor sich. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen findet man bei Gelatineschwamm-Applikation kein Bild eines Fremdkörper-Granuloms. Stille-Kretschmar berichten dagegen von einer nur sehr kurzdauernden und wenig ausgeprägten leukocyitären Reaktion und einem baldigen Auftreten von reichlichen Riesenzenellen in Verbindung mit histocyitären-fibrocytären Elementen, sodaß das Bild eines Fremdkörper-Granuloms vorherrsche. - Nold und Stegmann fanden bei intraperitonealer Spongioprot-Anwendung nach 8 Wochen noch ausgedehnte Adhäsionen. Abgesehen von Fibrospum, von dessen intraperitonealer Applikation durch die Herstellerfirma abgeraten wird, war Spongioprot das einzige unter mehreren Vergleichspräparaten, welches nach dieser Zeit noch Implantatreste zeigte.

Nach Frank und Rosenberger dauert die Resorption bei Spongioprot 4 Wochen und erfolgt auf vorwiegend fermentativem Wege. Hinsichtlich der Gewebsaffinität besteht kein Unterschied zu anderen Präparaten. Die ödematöse Durchtränkung ist relativ stark, ebenso die Fibroblasteneinwanderung. Die resultierende Narbe ist größer als bei anderen Präparaten. Die Rundzellen-Infiltration und die Anzahl der auftretenden Fremdkörper-Riesenzellen sind gering.

In der klinischen Anwendung hat sich Spongioprot weder im allgemeinen noch bei einer besonderen Indikation besser als andere Präparate bewährt. Nach unseren Beobachtungen ist Spongioprot schlechter als andere Präparate zu beurteilen, besonders wegen seiner langsamen Resorption und der relativ starken örtlichen Reaktion. Die Erfahrungen anderer Autoren decken sich mit diesem Ergebnis. Das Präparat wurde mittlerweile aus dem Handel gezogen.

Gelita - Tampon:

Der Gelita - Tampon wird nach einem besonderen Verfahren hergestellt und aus gereinigter Gelatine - Lösung, also aus tierischen, hochkolloidalen, eiweißartigen Schleimstoffen gewonnen. Er ist nicht gehärtet und bereits im trockenen Zustand elastisch, daher also sehr gut plastisch formbar. Seine Saugfähigkeit erlaubt es ihm, das 50-fache seines Gewichtes an Wasser und das 45-fache seines Gewichtes an Blut zu absorbieren. Er ist sowohl im trockenen als auch angefeuchteten Zustand leicht schneid-, knet- und dehnbar und kann daher gut an die Wundflächen angepasst werden. Er ist hierin dem Fibrinschaum deutlich überlegen, zumal er auch keine Schrumpfungseigung zeigt. (Voll). Seine unbedingte Reißfestigkeit erlaubt im Bedarfsfalle ein Aufnähen auf blutende Flächen. Im allgemeinen genügt ein ruhiges Aufpressen auf die blutende Stelle von ca. 2 Minuten Dauer, um ihn so festhaften zu lassen, daß er eine halbe Stunde später nicht mehr abzulösen ist. Lediglich an Stellen, die einer ständigen Bewegung (z. B. der Atembewegung) ausgesetzt sind, empfiehlt sich eine vorsorgliche Fixierung mit Catgut. Die Sterilisation erfolgt in fertiger Verpackung durch trockene Hitze. Ein nochmaliges Sterilisieren ist nicht möglich, da der Gelita - Tampon sonst seine Resorbierbarkeit wesentlich verschlechtert. Der Tampon ist nicht

getränkt. Seine blutstillende Wirkung beruht auf einer Oberflächenvergrößerung, ein besonderer Zusatz von Thrombin hat sich als unnötig erwiesen. Er kann jedoch nach Belieben in trockenem Zustand oder mit physiologischer Kochsalzlösung, Thrombin-, Penicillin- oder Streptomycin-Lösung getränkt verwandt werden, ohne diese zu zerstören und ohne seine eigenen Eigenschaften zu verschlechtern. Lediglich beim Penicillin trat eine auf die ersten zwei Stunden beschränkte Abschwächung der biologischen Aktivität um 20% ein, die durch eine Zugabe von Thrombin völlig zum Verschwinden gebracht werden konnte. Streptomycinlösung war auch ohne Kombination mit Thrombin völlig stabil. Antigen- oder Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei ihm nie beobachtet.

In vitro wird der Gelatine-Schwamm von einer Pepsinlösung innerhalb kurzer Zeit verdaut, während er in vivo in etwa 4 - 5 Wochen vollkommen resorbiert wird. Das Resorptionsminimum beträgt 11 Tage. Man hat die Möglichkeit, die Resorptionszeit durch entsprechende Vorbehandlung zu steuern (s. u. Gelatine-schwämme) und testet den Erfolg dieser Maßnahmen an Hand der zur Pepsinverdauung benötigten Zeit.

Bei unseren Untersuchungen war Gelita immer innerhalb 5 Wochen im Muskel völlig resorbiert. Wir fanden meistens nur Bindegewebe als Narbe vor, lediglich als Ausnahme fanden wir eine knapp kirschkerngroße bindegewebige Kapsel. Die Umgebung war immer reizlos. Das Bindegewebe war faser- und zellreich und Riesenzellen waren in mäßiger Anzahl eingestreut. An der Leber fanden wir nach 5 Wochen noch Implantatreste vor; vermutlich war es zu einer Infektion gekommen (gallige Peritonitis ?), die die Resorption verzögert hatte. Es fand sich eine kräftige Bindegewebsentwicklung mit eingelagerten, zellreichen Herden von rundlicher Form. Im Zentrum dieser Herde waren noch homogene, bei H. E. -Färbung blaßrötlich gefärbte Massen als Implantatreste nachweisbar, die von reichlichen Fremdkörperriesenzellen umsäumt waren. Vom Rande her sproßten die Fibroblasten ein, bei van-Gieson-Färbung waren auch schon kollagene Fasergänge zu beobachten. Mit der Leberoberfläche war z. T. Fettgewebe verbacken, welches ebenfalls eine granulierende Entzündung mit Fremdkörperreaktion aufwies.

Histologische Untersuchungen von Voll und Kühling klärten das Schicksal des Gelita-Schwammes in der Zeit zwischen Implantation und Resorption.

Nach der Implantation kommt es zunächst zur Blutgerinnung am Orte der Anwendung. In der ersten Woche herrscht die Bildung und Einwanderung von Fibroblasten in die Poren des Schwammes und um den allmählich schwindenden Schwamm herum vor. Bei der Ausdehnung im Inneren des Schwammes dienen dessen Stränge als ein Art Gerüst (Donald und Matthews). Nach 2 Wochen werden diese Veränderungen noch deutlicher durch die Ausbildung eines Granulationsgewebes. Nach 3 Wochen findet sich ein gut differenziertes Bindegewebe vor und gleichzeitig kommt es zu dem Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen (Makrophagen), das die Endphase der Resorption kennzeichnet. Nach 4 Wochen sind vom Schwamm keine oder nur noch geringe, gut eingekapselte Reste zu sehen. Am Ende bleibt eine Narbe als Restzustand zurück. - Die Wundheilung wird durch den Schwamm nicht gestört, Entzündungserscheinungen und Fremdkörperreaktionen treten nicht auf. Correll und Wise prüften die Resorption des amerikanischen Gelatineschwammes "Gelfoam" an Ratten und konnten diesen 30 Tage nach der Implantation histologisch nicht mehr identifizieren. Ebenso sahen auch Nold und Stegmann bei Gelita nach 8 Wochen keinen Implantatrest mehr und nur noch mäßige Adhäsionen. Frank und Rosenberger nennen dagegen eine Resorptionsdauer bis zu 8 Wochen. Bei ihnen ist die Gewebsaffinität ebenfalls gut, die Resorption erfolgt überwiegend auf zellulärer Basis. Die Rundzelleninfiltration, welche gleichbedeutend ist mit dem Grad der Reizung auf das Gewebe, ist verhältnismäßig stark und vorwiegend leukocytär. Dagegen ist die Zahl der auftretenden Fremdkörperriesenzellen gering. Die ödematöse Durchtränkung, Fibroblasteneinwanderung und Narbenbildung sind als gering bis mittelmäßig zu bezeichnen. Auch Voll spricht von einer längeren Resorptionsdauer bei Gelatineschwämmen als bei Fibrinschaum, die gelegentlich jedoch ein Vorteil sei.

Die unterschiedlichen Angaben über die Resorptionsdauer der Gelatineschwämme können m. E. mit der möglichen Verflüssigung des Tampons erklärt werden. Jenkins und Clarke beobachteten eine solche durch eine atypisch große Anzahl polymorphkerniger Leukocyten. Die meisten Autoren bejahen die Gefahr der Verflüssigung des Gelatinetampons und der dadurch entstehenden Infektionsbegünstigung. Deshalb wird vor einer Anwendung im infizierten Gebiet gewarnt. Ob hierfür die in infizierten Wunden vorhandenen Mikroorganismen verantwortlich zu machen sind oder die zu deren Abwehr in großer Anzahl angesammelten poly-

morphkernigen Leukocyten, darüber gehen die Meinungen auseinander. Hierzu passen auch die Ausführungen von Frank und Rosenberger. Sie beobachteten bei Gelita-Tampon eine lange Resorptionszeit und gleichzeitig eine verhältnismäßig starke und vorwiegend leukocytaire Rundzelleninfiltration. Bei den übrigen sieben Präparaten war sie vorwiegend lymphocytär. (Nur noch der Collagen-Tampon mit einer Resorptionszeit von 10 Wochen wurde überwiegend leukocyitär infiltriert.) Es wird auch eingeräumt, daß die Stärke und Art der Rundzelleninfiltration, welche gleichbedeutend ist mit dem Grad der Reizung auf das Gewebe, nur bedingt für die Beurteilung des Präparates verwertbar ist, da sie auch durch individuelle Komponenten, durch Zusätze zu den Präparaten und das Ausmaß der operativen Manipulationen beeinflußt wird. -

Auch wir vermuten bei unseren Leberpräparaten die Verzögerung der Resorption durch eine Infektion (gallige Peritonitis?). Die gut mögliche Tränkung von Gelita-Tampon mit antibiotischen Lösungen ist deshalb bei der Anwendung in infektionsgefährdeten Gebieten anzuraten.

Klinisch hat sich der Gelita-Tampon bereits vielfach bei Blutungen aus parenchymatösen Organen, in der Neuro-, Leber-, Herz- und Gefäßchirurgie bewährt. Tierexperimentelle Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß Thrombosen nach Gefäß- und Herznähten häufiger vorkommen als nach Verwendung des Gelatineschwammes an diesen Organen. In der Neurochirurgie wird der Gelita-Tampon gern bei Verletzungen der Sinus oder der Pacchion'schen Granulationen, bei Blutungen aus den Wundhöhlen nach Ausschälung von Tumoren und zur Stillung von Blutungen aus den Venen-Plexus der Dura mater verwendet. Pilcher lobt die gute blutstillende Wirkung, die er bei 180 Hirnoperationen sah. In der Herzchirurgie ist es besonders bei Verletzungen der Herzhöhlen indiziert, da die Hämostase durch Unterbindung oder Umstechung Schwierigkeiten bereitet (Kühling).

Im Bauchraum wird Gelita bei Blutungen aus parenchymatösen Organen z. B. nach Leber- und Nierenteilresektionen, bei Blutungen aus dem Gallenblasenbett, nach Cholecystektomie, bei etwaigen Verletzungen der Vena mesent. cran. oder der Vena portae im Verlauf der Lösung von Verwachsungen bei Pankreasresektionen, bei Mastdarmoperationen (Haemorrhoidektomie, Fisteloperation, Anoplastiken) mit gutem Erfolg verwandt. Auch bei Schilddrüsenoperationen, z. B. nach Verletzungen von Schilddrüsenvenen bei der Mobilisierung größerer Knoten,

hat es sich gut bewährt. Der Unfallchirurg benutzt Gelita, um Blutungen im zerfetzten Gewebe oder aus Knochen zu stillen. Hierbei hat sich eine kombinierte Anwendung des Gelita-Tampons mit Penicillin-Lösung besonders bewährt, die auch bei der Behandlung großflächiger infizierter Wunden und Schaffung günstiger Granulationsbedingungen vor Hautplastiken Anwendung gefunden hat.

Jenkins und Clarke sahen bei Knochenbrüchen eine leichte Heilungsverzögerung nach der Anwendung von Gelatineschwämmen; die Implantate sollen aber andererseits den Prozeß der Fibroplasie fördern und eine schnellere und sichere Heilung bewirken als bei unbehandelten Wunden. Die Epithelisierung mit Gelatineschwamm behandelter Wunden wird leicht verzögert.

Der Gynäkologe verwendet Gelita nach Blutungen aus Tumorbetten bei Totalexstirpation des Uterus und nach Probeexcision aus dem weiblichen Genitale. Blutungen nach Tonsillektomien und nach Nasenmuschelresektionen, sowie bei Epistaxis werden ebenfalls mit Gelita erfolgreich angegangen.

In der Zahnheilkunde brachte der Schwamm Blutungen aus dem Zahnfleisch nach Zahnextraktion auch bei Leukämien zum Stehen. Für infektionsgefährdete Stellen steht der Schwamm mit 5% kolloidalem Silber getränkt als Gelita-Silber-Tampon zur Verfügung. Die bakteriostatische Komponente hat sich besonders bei der Tamponade von Zahnalveolen bewährt, die Zahl der infizierten Alveolen sank auf die Hälfte. Störungen im Heilverlauf oder sonstige Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die Blutstillung war stets vollkommen.

Spongostan:

Dieses Präparat ist ebenfalls ein poröser Gelatineschwamm. Er wird schaumartig durch das Einblasen von Luft in die Gelatinelösung und durch einen Formalinzusatz bröckelig-fest, sodaß er durch trockenes Erhitzen auf 140°C sterilisiert werden kann. Erst die Beigabe einer oberflächenaktiven Verbindung, des Lauryl-Alkohols, macht den Schwamm elastisch fest. Es wurden Tests durchgeführt mit Schwämmen von verschiedenem Formalin- und Laurylalkoholgehalt. Diese haben gezeigt, daß der Schwamm beim Liegen in Ringer-Lösung sich umso langsamer auflöst, je höher der Formalin-Gehalt ist und daß bei Erhö-

hung der Formalinmenge auch die Laurylalkohalmenge gesteigert werden muß, wenn die Eigenschaften erhalten bleiben sollen.

Bei unseren Untersuchungen sahen wir nach 5 Wochen noch Tumoren von mindestens Kirschgröße, teilweise waren die Tumoren sogar auf das 2-3fache des ursprünglichen Implantatvolumens angewachsen. Dadurch wurde eine ganz erhebliche Vorwölbung der Muskulatur hervorgerufen. Die "Tumoren" waren von einer kräftigen, bindegewebigen Kapsel umhüllt. Histologisch beobachteten wir eine kräftige Entwicklung eines zellreichen Bindegewebes mit reichlich kapillären Blutgefäßen, das den stets noch vorhandenen Implantatrest kapselartig umgab. Dieses Bindegewebe ist stellenweise ziemlich locker und etwas ödematös durchtränkt. Von der Peripherie sprossen Fibroblasten in das Implantat, insgesamt gesehen jedoch in geringerem Ausmaß als bei anderen Präparaten. Außerdem sind eine kräftige leukocytaire Infiltration und öfters auch Riesenzellen, manchmal auch Schaumzellen zu beobachten. Das Präparat selbst war noch eine homogene Masse mit insgesamt netzförmiger oder schwammartiger Struktur. Aber auch ein bröckeliger Zerfall im Zentrum wurde beobachtet.

Außerdem führte Bing Versuche durch mit einem Schwamm mit einem Gehalt von 1,5 % Formalin und 2 % Laurylalkohol und einem Gewicht von 0,015 g/cm³. Manche Stücke wurden ohne sterile Cautelen implantiert und andere mit Sulfathiazol getränkt. Sulfathiazol schien keinen Einfluß auf die Resorption im nicht infizierten Bindegewebe zu haben. Subcutan erfolgte sie langsamer als intraperitoneal, wo das Omentum den Schwamm umhüllte. Schon nach 1 Woche machte die Resorption gute Fortschritte. Man beobachtete das Eindringen von Zellen, unter denen die Mononukleären stark überwogen, in den Schwamm und die Ansammlung von Fremdkörperriesenzellen am Rande, direkt neben der Gelatine. Das Bindegewebe wuchs weiter und der zunächst bei van-Gieson-Färbung deutliche Unterschied zwischen dem rötlich-braunen Schwamm und den blaßroten Bindegewebszügen war immer schwerer zu beobachten, da der Gelatine-Rest heller in der Farbe wird und das Bindegewebe mehr zunimmt. In diesem Stadium geht ein unmerklicher Übergang von einem zum anderen vor. Nach 2-3 Wochen war der Gelatine-Rest noch weniger geworden, nach 4 Wochen meist völlig verschwunden. Nach 6 Wochen war in keinem Fall noch ein Rest vorhanden, aber verschiedentlich war noch eine Gewebsreaktion mit Bindegewebswachstum zu

beobachten, begleitet von einer schwachen mononukleären Zellreaktion und sehr wenig Riesenzellen.

In Versuchen, in denen Gelatinestücke ohne sterile Cautelen bei Ratten intramuskulär oder subcutan implantiert wurden, gab es zunächst eine starke leucozytäre Reaktion, die später schrittweise nachließ und den mononukleären Zellen Platz machte. Einige Male kam es zur Verflüssigung des Schwammes, wobei ebenfalls Leukocyten das Implantat umringten. Eine ähnliche Reaktion war nach der unsterilen Einpflanzung großer Gelatinestücke in die Peritonealhöhle bei Ratten zu beobachten. Nach 10 Tagen zeigte sich eine kräftige Leukocyten-Einwanderung in die Schwammeporen. Nach 16 Tagen schwenkte die zelluläre zur mononukleären Richtung um und nach 1 Monat bestand eine beachtliche bindegewebige Reaktion mit mononukleären und Riesenzellen im verdickten Omentum. Dieselben Vorgänge spielten sich nach Implantation in parenchymatösen Organen ab. Nach 3 Wochen war nur noch ein schmaler bindegewebiger Strang da vorhanden, wo in eine Schnittwunde der Gelatineschwamm versenkt worden war. Wiederum kam es ohne Cautelen zur Abszeßbildung. Eine solche war bei den sterilen Operationen nie zu beobachten. Analog zu unseren Ergebnissen und im Gegensatz zu Bing berichten Frank und Rosenberger, daß Spongostan sehr lange - über 8 Wochen - und relativ reaktionslos im Gewebe liegenbleibt. Stellenweise wurde es sogar von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Die Gewebsaffinität ist auffallend gut, es überwiegt der zelluläre Resorptionstyp. Die Zahl der Fremdkörperriesenzellen ist überdurchschnittlich hoch, die Fibroblasteneinwanderung besonders gering. Die ödematöse Durchtränkung, Rundzelleninfiltration und Narbenbildung sind als normal zu bezeichnen.

Gute Erfahrungen mit Spongostan hat Zaslowski in der Lungenchirurgie gemacht. Er wandte es an gegen diffuse kapilläre Blutungen bei tuberkulösen Lungenresektionen, ferner nach Lösung flächenhafter Verwachsungen mit dem Perikard oder Zwerchfell bei bronchiektatischen Unterlappenprozessen und bei Lungenresektionen wegen Bronchiektasien oder Tumoren. Er betont dabei, daß er die langsame Resorption als Vorteil ansehe, weil die lokale blutstillende Wirkung dadurch längere Zeit anhalte. Hansen berichtet über die erfolgreiche und von Nachblutungen und anderen Komplikationen freie Anwendung von Spongostan bei

Verletzungen der Aorta und Arteria pulmonalis während chirurgischer Eingriffe. Möglicherweise wirkt sich auch hier die lange Resorptionszeit dahingehend nützlich aus, daß die Gefäßwand genügend Zeit hat, sich zu konsolidieren. Burkert tamponierte die Prostatologe bei suprapubischen Prostataktomien mit Spongostan aus. Der Urin der Patienten hatte 2-3 Tage post operationem die normale gelbliche Harnfarbe. Dabei sedimentierten sich dunkelbraune, feinkörnige Massen ab, die sich als Ausscheidung des Gelatineschwamms erwiesen. Eine vergleichende Anwendung eines Thrombinpräparates in Würfelform zeigte wesentlich stärkere und länger dauernde Nachblutungen und es wird vermutet, daß das Thrombinpräparat zu schnell durch den Blutstrom weggeschwemmt wird. Brussatis berichtet über die Anwendung in der Neurochirurgie. Hier wird Spongostan verwendet bei Blutungen aus dem Venenplexus im Spinalkanal, beim verletzten Sinus sagittalis superior, bei Blutungen aus Pacchioni'schen Granulationen, die beim Knochenbruch angerissen werden und zur Blutstillung im Hirngewebe, z. B. im Tumorbett nach Exstirpation eines Neoplasmas.

Topostasin-Schaum:

Beim Topostasin-Schaum handelt es sich um native Gelatine, die durch bestimmte Arbeitsvorgänge in Schaumform gebracht und mit aktivem Thrombin getränkt ist, das aus Rinderplasma gewonnen wird. Das Präparat stellt also eine Kombination zweier blutstillender Prinzipien dar, die des bereits besprochenen Gelatineschwamms - diesmal jedoch in nativer und nicht in denaturierter Form - und die des Thrombins, das durch das Verfahren nach Jürgens und Studer einer therapeutischen Verwendung zugänglich ist.

In 100 mg Topostasin-Schwamm sind 200 N. I. H. - Einheiten Thrombin enthalten, außerdem zur Festigung der Sterilität 0,3 mg Thymol. Mit antibiotischen Medikamenten ist es kombinierbar. Der Schaum haftet bereits trocken an Händen, Gummi, Metall und feuchtem Gewebe. An der Oberfläche ist er durch eine dünne Schicht gesinnter Gelatine verfestigt. Das Präparat kommt 1 cm dick im Format 2 x 6 cm in den Handel und kann leicht in kleinere Stücke zerbrochen werden.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir in keinem der Fälle im Muskel makroskopisch noch einen Implantatrest vor. Die Implantationsstellen waren lediglich durch Bindegewebszüge im Sinne eines Narbengewebes erkennbar. Histologisch konnten wir in der Tiefe des Muskels ebenfalls keine Implantatsreste mehr erkennen. Lediglich eine kräftigere Bindegewebsentwicklung, untergehende Muskelzellen und myogene Riesenzellen kennzeichneten mikroskopisch die Resorptionsstelle, so daß insgesamt das Bild einer schon älteren unspezifischen Entzündung bestand. Benachbarte Lymphknoten ließen eine unspezifisch entzündliche Hyperplasie erkennen.

An den Leberpräparaten war makroskopisch ebenfalls kein Implantatrest mehr zu sehen, wohl aber fanden sich mikroskopisch noch kleine Restchen in Form von homogenen, bei H. E. -Färbung blaßrötlichen Massen. An der Peripherie lagen Riesenzellen. Das ganze war deutlich abgekapselt gegen die Umgebung, die eine mäßig granulierende Entzündung zeigte.

Jans und Kammermeier verglichen Topostasin hinsichtlich Löslichkeit und Resorption mit anderen resorbierbaren Materialien. Bei der Prüfung der Löslichkeit von Topostasin-Schaum im Plasma fanden sie in vitro bereits nach 5 Minuten einen Abbau von 20 - 30 % und nach 2 Stunden einen von 90 - 100 %, während oxydierte und neutralisierte Zellulose und tierisches, nicht denaturiertes Kollagen nach dieser Zeit zu 0 % und Fibrin zu 10 % abgebaut waren. Sogar nach 14 Tagen waren Zellulose und Kollagen erst bis zu 5 % und Fibrin zu 80 % gelöst. Bei der intramuskulären Implantation war Topostasin den anderen drei Präparaten eindeutig überlegen. Die Blutstillung erfolgte doppelt so rasch, die Gewebsverträglichkeit war sehr gut, bei den anderen drei relativ nur schwach und bei Fibrin und Zellulose mit Fremdkörperreaktion. Am 2. Tag war Topostasin bereits 100 %ig abgebaut, die übrigen drei Präparate überhaupt nicht. Nach 4 Wochen waren diese zu höchstens 20 % abgebaut. Bei der intraperitonealen Einbringung war es ähnlich. Topostasin war nach 24 Stunden völlig abgebaut, Kollagen nach 48 Stunden erst zu 10 %, um die beiden übrigen hatte sich ein Fibrinmantel infolge peritonealer Reizerscheinungen gebildet und es war nach 48 Stunden noch zu keinem Abbau gekommen. Analog berichtet Schuhmacher über 3 Fälle, wo

im kleinen Becken nicht resorbierter Fibrinschaum die Ursache entzündlicher Tumorbildung war und zur Relaparatomie geführt hatte, in einem Fall noch nach 2 Jahren. Bei Versuchen an Hundehirnen sahen Umbach und Hummel nach 1 Woche nur noch eine reichliche Speicherung in Schaumzellen, aber keinen Topostasin-Schaum mehr. Dagegen war denaturierte Gelatine (Spongioprot) kaum verändert und oxydierte Zellulose gar nicht mehr nachweisbar, jedoch bestand eine erhebliche zelluläre Reaktion mit deutlicher Gefäßproliferation. Die Blutstillung war ungefähr gleich der der Oxyzellwatte und der denaturierten Gelatine deutlich überlegen.

Nold und Stegmann verglichen Topostasin, Collagen, Fibrospum, Gelita, Sorbacel und Spongioprot hinsichtlich der Resorptionsfähigkeit und der Ausdehnung der Adhäsion miteinander. Bei einer Deponierung in der nirgends verletzten Bauchhöhle fanden sie bei Topostasin nach 10 Tagen eine völlige Resorption, die außerdem nur noch beim Sorbacel erreicht wurde, während die anderen Präparate - als nächstes Fibrospum - in weitem Abstand folgen und sich hinsichtlich der Größe des noch vorhandenen Implantates kaum unterscheiden. Bei Sorbacel waren jedoch die Ausdehnung und Häufigkeit der Adhäsionen viel größer als bei Topostasin, bei dem kaum welche beobachtet wurden. Noch größer waren sie beim Fibrospum und dann folgen die übrigen 3 Präparate mit unter sich nahezu gleichen Erscheinungen.

Auch nach der Tamponade einer Verletzung in der Bauchhöhle war Topostasin nach 10 Tagen praktisch völlig resorbiert und zeigte nur geringe Adhäsionen. Sorbacel dagegen blieb in der Resorption mit Abstand weit zurück und verursachte auch größere Adhäsionen, so daß es diesmal nur etwas besser als die übrigen Präparate war. Bei der Nachschau einer tamponierten Bauchhöhlenverletzung nach 8 Wochen waren praktisch alle Präparate resorbiert bis auf Einzelfälle bei Fibrospum und Spongioprot. Das Ausmaß der Adhäsionen war auch hier bei Topostasin wieder am geringsten, dem mit Abstand Gelita folgte und dann unter sich ziemlich gleich die übrigen 4 Präparate.

In einer weiteren Versuchsserie unter den gleichen Bedingungen wurde die Auflösung von Topostasin zwischen dem 8. und 12. Tage und die Rückbildung

der geringen Adhäsionen zwischen dem 8. und 24. Tage nach Implantation beobachtet. Das von der Herstellerfirma ausdrücklich nicht zur intraperitonealen Anwendung empfohlene Fibrospum dagegen zeigte noch am 24. Tage geringe Resorption und starke Adhäsionen.

Topostasin-Schaum hat sich hinsichtlich der Blutstillung bereits bei allen chirurgischen Eingriffen einschließlich der Zahn- und Neurochirurgie sehr gut bewährt. Ohling berichtet über die prompte Blutstillung und störungslose und von Nachblutungen freie Einheilung von Topostasin - Schaum bei zahlreichen Cholecystektomien, Kropfoperationen, Hautplastiken, Knochenoperationen und Probeexcisionen aus der Leber. Ferner bewährte sich Topostasin-Schaum bei Leberrupturen, Milzexstirpationen, bei gynäkologischen und neurochirurgischen Eingriffen, in der Wiederherstellungschirurgie und nach Tonsillektomien. Von besonderem Vorteil scheint seine Verwendung in der Prostata-Chirurgie zu sein. Wegen der guten Löslichkeit und raschen Resorption kommt es nicht zur Blasenhalstenosen infolge verzögerter Resorption, Inkrustation mit Uraten oder gar Klazifizierung, wie sie bei anderen Tamponmaterialien vereinzelt beobachtet wurden (Gunst).

Aus tierischem Bindegewebe hergestellte Tampons

Tabotamp:

Bei Tabotamp handelt es sich um ein Präparat, das aus Hammeldärmen hergestellt wird. Die bekannte Resorbierbarkeit des Catguts gab die Anregung zur Schaffung dieses Blutstillungsmittels. Das Rohmaterial wird zerfasert und verfilzt und anschließend sterilisiert. Eine Nachsterilisierung ist ohne Gewebeschädigung möglich. Durch seine watteähnliche Struktur wirkt "Tabotamp" auf das austretende Blut aufsaugend und damit hämostatisch. Ein gewisser blutstillender Effekt wird auch der in dem tierischen, fibrinösen Gewebe vorhandenen Thrombokinase zugeschrieben.

Das Präparat ist mit Sulfonamiden und Antibiotika kombinierbar. Tabotamp enthält von Natur aus etwas Jod in der an das Darmerweiß organisch gebundenen Form. In einer zweiten Form, dem Jod-Tabotamp sind pro Gramm der Substanz 0,02 g zwecks größtmöglicher Reinheit wiederholt sublimierten Jods und 0,03 g Calciumjodid enthalten, das als desinfizierender Zusatz gedacht ist. Die Anwendung birgt die Gefahr der Jod-Idiosynkrasie in sich, mit Penicillin ist dieses Präparat nicht kombinierbar.

Tabotamp stellt ein relativ festes und schlecht komprimierbares Tamponmaterial dar. Da es durch Blutaufnahme und Quellung sein Volumen nach der Implantation noch vergrößert, wird vor zu festem Tamponieren gewarnt. Es scheint daher besonders in solchen Fällen indiziert zu sein, wo durch die nachherige Volumenzunahme eine Kompression von Gefäßwänden erzielt oder aufrecht erhalten werden soll. Dadurch wird eine sichere Blutstillung durch eine zusätzliche mechanische Wirkung erreicht, die wegen der relativ langsamen Resorption nicht zu schnell schwindet und damit eine Sicherheit vor Nachblutungen gewährt.

Nach der Implantation kommt es zur Aufnahme von Blut und dann zur Koagulation und Fibrinbildung. Die Substanz quillt, wird durch Wanderzellen, die an der Fasersubstanz angreifen, organisiert und zerfällt schließlich schollig. Schließlich verschwindet die kleinzellige Infiltration bei gleichzeitiger Schrumpfung. Die Resorption erfolgt in 2-3 Wochen. Jedoch ruft besonders die Applikation größerer Mengen so starke Gewebsreaktionen hervor, daß man zu Gunsten besserer resorbierbare Tampons mehr und mehr von Tabotamp abkam.

Bei unseren Untersuchungen sahen wir nach 5 Wochen etwa kirschgroße, bindegewebige eingekapselte Tumoren. Die Umgebung wies eine sehr starke, granulierende Entzündung mit vielen, offenbar verfetteten histiocytären Elementen und Fremdkörperriesenzellen auf. Die Implantate selbst zeigten eine sehr starke leukocytäre Reaktion und eine vollständige Durchsetzung mit Leukocyten. Das Material war nahezu oder ganz zerfallen und wurde durch Fremdkörperriesenzellen, deren große Anzahl besonders auffiel, phagocytiert. Insgesamt gesehen war bei Tabotamp eine besonders starke granulierende und fibrosierende Entzündung zu beobachten.

Zur Einbettung in die Kaninchenleber eignete sich das Präparat wegen seiner elastischen, fadenknäuelähnlichen Struktur nicht.

Auch Frank und Rosenberger sahen eine starke Rundzelleninfiltration, das Auftreten zahlreicher Fremdkörperriesenzellen sowie eine starke ödematöse Durchtränkung. Die Gewebsaffinität lag unter dem Durchschnitt, die Fibroblasteneinwanderung und Narbenbildung können als normal bezeichnet werden. Als Resorptionsart wurde bei Tabotamp eine mehr zelluläre Resorption beobachtet.

Über die klinische Anwendung von Tabotamp existiert wenig Literatur. Lediglich K ü m m e l empfiehlt seine Anwendung etwa bei denselben Indikationen, bei denen auch die anderen Tamponmaterialien verwendet werden. Da Tabotamp nach der Implantation noch quillt und nur langsam resorbiert wird, sei es da zu bevorzugen, wo die reine Blutstillung noch durch eine langandauernde Kompression der Gefäße infolge Volumenzunahme unterstützt werden soll.

Tampons aus Fibrinschaum:

Fibrospum

Das Fibrospum ist das ungesuchte Ergebnis der Forschungen von Ebbecke, die sich mit der Wirkung hoher hydrostatischer Drucke bis 2000 Atomsphären auf die Lebensvorgänge befassen. Man untersuchte auch das Blut und fand u. a. die Aufhebung der Blutgerinnung unter hohem Druck. Bei Versuchen über den Einfluß von Gasen auf die Blutgerinnung durchperlte man Blut im Augenblick der beginnenden Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin mit naszierendem Sauerstoff. Bei diesem Verfahren ordnet sich das Fibrin auf den Kugeloberflächen der Sauerstoffbläschen wie eine Haptogenmembran zu einem fest werdenden Fibrinschaum. Man erhält reichlich Schaum, wenn die Bläschen des Schaumes am Platzen und Verschmelzen gehindert werden. Nachdem sich das Serum unter dem Schaum abgesetzt hat, wird dieser abgehoben, zentrifugiert, getrock-

net und sterilisiert. Im Unterschied zu Amerika, wo man auf die Gewinnung von Fibrinschaum aus Menschenblut Wert legt, wird Fibrospum aus Rinderblut hergestellt. Dieses ist wohl dem Menschenfibrin ähnlicher als etwa Gelatine, jedoch keineswegs arteigen, sondern artfremdes Eiweiß, so daß allergische Erscheinungen nicht ausgeschlossen waren. Reimplantationsversuche an Meerschweinchen zeigten jedoch keinerlei allergisierende Erscheinungen. Eine Erklärung hierfür liegt darin, daß es sich nicht um ein parenteral beigebrachtes lösliches Eiweiß handelt, sondern daß Fibrin in fester Form implantiert wird. Die Auflösung durch Leukocyten bedeutet einen fermentativen Abbau, der den artspezifischen Charakter aufhebt, bevor das Material in den Blutkreislauf gelangt.

Bei unseren Untersuchungen sahen wir makroskopisch kirsch kern- bis bohnen große Implantatreste in reizloser Nachbarschaft. Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß vom Rande her sehr zellreiches Bindegewebe einwuchs. Es enthielt viele polymorphkernige Leukocyten, unter denen auch Eosinophile vorhanden waren, sowie Lymphocyten und reichlich Riesenzellen. Die bindegewebige Durchwachsung des Implantats war noch nicht bis zur Mitte vorgedrungen, das Zentrum war also noch völlig frei von Bindegewebe. Dagegen war das ganze Implantat schon von Leukocyten stark durchsetzt. Fibrospumreste waren teilweise noch zu erkennen in Gestalt von fadenförmig oder girlandenartig gewundenen homogenen Bändern. Es fanden sich ferner herdförmige Ansammlungen histiocytärer Elemente. Sie hatten meist ein helles Protoplasma und das Aussehen von Schaumzellen, waren also offenbar verfettet. Insgesamt hatte man den Eindruck einer stärkeren Reaktion und stärkerer Umwandlungen als bei Gelatine-Präparaten. Auch die Leber-Präparate waren völlig und stark von Leukocyten durchsetzt. Auch hier waren wiederum deutlich noch Implantatreste vorhanden, die von Fremdkörper-Riesenzellen umlagert waren. Bindegewebe fand sich wiederum nur in den Randgebieten. Es hatte zur Peripherie hin die Form einer Abkapselung gegen die Umgebung. Man konnte dort eine stärkere Faserbildung mit den Zeichen einer kräftig granulierenden Entzündung beobachten.

Über die Resorption von Fibrinschaum stellte erstmals Grey 1915 Untersuchungen an. Er verwandte als erster Fibrin als Hämostaticum, in Form von kleinen Stücken, die er aus Schafblut gewann und in Katzenhirn einsetzte. Nach

6 Wochen waren sie völlig resorbiert. Auch war die lokale Gewebsreaktion geringer als nach der Implantation von Muskelstücken. 1916 fand Harvey, daß dünne Fibrinplättchen bereits nach 2 Wochen nicht mehr aufzufinden waren.

Aus Humanblut gewonnener und in Thrombin getränkter Fibrinschaum enthielt bereits 4 Stunden nach der Implantation einige polymorphkernige Leukocyten in seinem Maschenwerk. Nach 3 Wochen wurden nur noch kleine Fibrinstücke angetroffen. In der Umgebung des Implantates war es zur Proliferation von Bindegewebe gekommen, das mit mononukleären und lymphocytären Elementen sowie mit einigen Riesenzellen durchsetzt war (Bailey und Ingraham).

Über die Resorption des Fibrinschaums machen Stille und Kretschmar auf Grund von zahlreichen Tierversuchen nähere Angaben. Sie unterschieden 3 Phasen bei der Resorption bezüglich der histologischen Veränderungen:

- 1.) Stadium: Vom Rande zentral fortschreitende Leukocyteninfiltration mit vorwiegend segmentkernigen Zellen ("Stadium des fermentativen Abbaues".)
- 2.) Stadium: Bildung eines histiocytär-fibrocytären, langsam in die Reste des Schaumes vordringenden Randgewebes mit zahlreichen Riesenzellen und Eosinophilen ("Stadium der Fremdkörperreaktion".)
- 3.) Stadium: Bildung einer bindegewebigen Narbe.

Schon kurze Zeit nach der Implantation treten segmentkernige Zellen aus den Gefäßen der Nachbarschaft aus und im Laufe der 1.-2. Woche sind alle Maschen des Fibrinschaumes von Leukocyten durchsetzt. Die den Fibrinspangen anliegenden Segmentkernigen erscheinen unverändert und gut darstellbar, im Lumen der Maschen findet man dagegen mehr Zelltrümmer und Kernreste. Schon nach Ablauf der 1. Woche treten in der Randzone reichlich histiocytäre Elemente auf, die langsam zwischen die noch nicht durch die Leukocytenfermente aufgelösten Fibrinspangen vordringen. Mit dem Auftreten von Fibroblasten und Fibrocyten geht die leukocytaire Reaktion zurück. Schon nach der 2. Woche treten reichlich Riesenzellen auf und man findet zum Teil zahlreiche eosinophile Zellen in den Geweben und in den Gefäßen. In der 4.-5. Woche beherrscht dann ein sehr zellreiches

Granulationsgewebe das Bild mit zahlreichen **Riesenzellen**, in deren Zelleibern häufig Fibrinreste nachweisbar sind.

Über die Untersuchungen von **Nold** und **Stegmann**, wie sich **Fibrospum** im Vergleich mit anderen resorbierbaren **Tampons** bei Implantation in der Bauchhöhle verhält, wurde bereits im Kapitel über **Topostasin** berichtet. Nach **Brussatis** ist die Saugfähigkeit der Fibrinpräparate schlechter als die der Gelatineschwämme, nach **Voll** hat der Gelatineschwamm nicht die Schrumpfungsnegung des Fibrinschaumes. Die von **Voll** erwähntere kürzere Resorptionsdauer beim Fibrinschaum als beim Gelatineschwamm konnten wir nicht beobachten. **Corell** e. a. konnten bei Ratten histologisch noch am 100. Tag post op. Fibrinschwammreste nachweisen, die bindegewebig eingekapselt waren. Dagegen waren thrombin-getränkte Gelatineschwämme auch mikroskopisch am 30. Tag völlig resorbiert, ohne daß sich Anzeichen für eine Einkapselung gezeigt hätten. Die Zellreaktion ebte bereits wieder ab, da sie zwischen dem 10. und 25. Tag ihr Maximum hatte.

Klinisch wird **Fibrospum** im wesentlichen bei den gleichen Indikationen in der Chirurgie, Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Zahnheilkunde verwandt, wie die bisher besprochenen Tamponmaterialien. Jedoch wird vor einer Verwendung im infektionsgefährdeten Gebiet gewarnt oder die Kombination mit Antibiotikas empfohlen. Recht gute Erfolge erzielte **Tünnerhoff** bei Plombierung des Ableitungsbronchus nach Kaverneneröffnung. Vorbedingungen für einen erfolgreichen Verschluss des Ableitungsbronchus sind jedoch völlige Sterilität der Bronchuswände und des Rest-Cavums, sowie inniger Kontakt des Fibrinschaumes mit den epithelentblösten Stellen.

Light berichtet über gute Erfolge bei der Ausfüllung und Tamponade größerer Defekte im Cerebrum, wie sie nach Tumorexcisionen oder Abszeßabsaugungen zurückbleiben. Dagegen halten **Pilcher** und **Meacham** nach Anwendung von Gelatineschwamm in 272 und von Fibrinschaum in 115 Fällen die Verwendung von Fibrinschaum in der Neurochirurgie der Applikation von Gelatineschwamm unterlegen. **Kennedy** gibt ebenfalls dem Gelatineschwamm den Vorzug vor Fibrinschaum, da er leichter zu handhaben ist.

Den Empfehlungen der Fibrinschaumtamponade in der Prostata-Chirurgie durch Donald und Powell sowie durch Quinby steht im neueren Schrifttum die Beobachtung von Hennig gegenüber, der nach Verwendung von Fibrinschaum eine Kalzifizierung beschreibt. Ebenso berichtet Hahlweg über die völlige Resorption einer Fibrinschaumeinlage am 9. Tag nach Cholecystektomie, während nach Nold und Stegmann das Fibrospum 24 Tage post operationem noch geringe Resorption und starke Adhäsionen zeigt und von der Herstellerfirma ausdrücklich nicht zur intraperitonealer Applikation empfohlen wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird zunächst auf die Problematik der Blutstillung mit und ohne Tampons eingegangen und verschiedene Tamponmaterialien kurz besprochen.

Über Spongioprot, Gelita-Tampon, Spongostan, Topostasin, Tambotamp und Fibrospum werden eigene histologische Untersuchungsergebnisse berichtet und diese durch Untersuchungen anderer Autoren ergänzt und diesen gegenüber gestellt. Nach unseren Untersuchungen sind die Gelatineschwämme das beste resorbierbare Tamponmaterial. Zahlreiche andere Autoren vertreten den gleichen Standpunkt.

Topostasin zeigte auch in Übereinstimmung mit anderen Autoren die schnellste und vollkommenste Resorption bei geringster örtlicher Reaktion. Gelita-Tampon ist fast ebenso gut, Spongostan scheint besonders in Spezialfällen geeignet zu sein, wo eine langsame Resorption erwünscht ist. Fibrospum zeigte nicht die gleichen günstigen Ergebnisse wie Topostasin. Seine intraperitoneale Applikation und seine Verwendung in der Prostata- und Neuro-Chirurgie sind umstritten. Spongioprot und Tabotamp dürften nicht mehr von Interesse sein, da sie aus dem Handel gezogen sind.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. K. Stucke für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die lebenswürdige Förderung der Arbeit danken.

Ebenso erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Wachsmuth für die Übernahme des Korreferates meinen Dank zu sagen.

Für die Begutachtung der histologischen Befunde und seine gütige Unterstützung möchte ich Herrn Priv.-Dozent Dr. Cain meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Dr. Nenninger, jetzt evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, danke ich für seine Anleitung und Hilfe bei den Tieroperationen herzlich.

Ferner danke ich den Herstellerfirmen von:

Spongioprot:	Fa. Heinr. Mack, Illertissen
Gelita-Tampon:	B. Braun, Melsungen
Spongostan:	Ferrosan A/S, Copenhagen
Topostasin:	Deutsche Hoffmann - La Roche AG, Grenzach
Tabotamp:	Hamburger Katgutfabrik GmbH, Hamburg
Fibrospum:	Nordmark-Werke, Uetersen/Holst.

für die freundliche Überlassung von Mustern zur Durchführung der Untersuchungen.

Nach Mitteilungen der Herstellerfirmen sind Spongioprot und Tabotamp nicht mehr und Spongostan nicht mehr in Deutschland im Handel.

LITERATUR - NACHWEIS

- BAILEY, INGRAHAM: J. clin. Invest. 23, 591 (1944)
- BERING, E. A. jr.: J. clin. Invest. 23, 586 (1944)
- BICE, C. W., Science 100, 227 (1944)
- M. M. Mac MASTERS,
G. E. HILBERT:
- BING, J.: Acta pharmacol. et toxicol 3, 364 (1947)
- BLAINE, G. M.: Ann. Surg. 125, 102 (1947)
- BLAINE, G. M.: Press 109, 166 (1947)
- BRUSSATIS, F.: Chirurg 21 (11), 617 (1950)
- BURKERT, S.: Wiener Klin. Wschr. 64, 833 (1952)
- CORRELL, J. T., E. C. WISE: Surg. Gynec. Obst. 85, 211 (1947)
- CORRELL, J. T., E. C. WISE: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 58, 233 (1945)
- CORRELL, J. T., Surg. Gynec. & Obst. 81, 585 (1945)
- H. R. PRENTICE, E. C. WISE:
- Mc. DONALD, S. A. Surg. etc. 802, (1946)
- W. H. MATTHEWS:
- DONALD, POWELL: J. Urolog. 57, 812 (1947)
- EBBECKE, U.: Dtsch. med. Wschr. 77, 1623 (1952)
- EBBECKE, U.: Wissch. Beibl. z. Mat. Med. Nordmark 1 (1952)
- FLORY, W.: Med. Klin. 49, 1044 (1954)
- FRANK, P., H. ROSENBERGER: Bruns Beitr. z. klin. Chir. 186 - 4, 29 (1953)
- FRANTZ, V. K.: Ann. Surg. 127, 1165 (1948)
- GANNIS, H. J.: Arzneimittelforschg. 3, 379 (1953)
- GOSSET, P., E. MARTIN: La Sem. d. Hospit. 59, (1949)

- GREY: Surg. etc. 71, 452 (1915)
- GROVE, W. J., Ann. Surg. 130, 948 (1949)
- C. W. VERMEULEN:
- GUNST, W.: Die Mediz. 13, 459 (1955)
- HAHLWEG, G.: Mat. Med. Nordmark VI/3 (1954)
- HANSEN, J. L.: Acta Chir. Skandinav. 106, 64 (1953)
- HARVEY: Bost. med. J. 174, 658 (1916)
- HENNIG: Zschr. f. Urologie 8, 477 (1954)
- HERZOG, E., E. EICHBERGER: Helvet. Chir. Act. 23, 264 (1956)
- HESSEL, B.: Blutstillung d. resorbierbare Tampons -
Diss. Marburg 1950
- JENKINS, H. P., R. JANDA: Ann. Surg. 124, 952 (1946)
- JENKINS, H. P., J. S. CLARKE: Zit. n. GANNS
- JURGENS, STUDER: Helv. Physiol. Acta 6, 130 (1948)
- KENNEDY, J. C.: Zit. n. GANNS
- KÜBLER, E.: Zbl. Chir. 77, (1952)
- KUHLENDAHL, H., V. HENSELL: Zbl. Chir. 77, (1952)
- KÜHLING, J.: Melsunger Med. - Pharm. Mittlg. Nr. 78
- KÜMMEL, H.: Der Chirurg 24, 510 (1953)
- LEXER, E.: Lehrb. d. allg. Chir.
Ferd. Enke, Stuttgart 1922
- LIGHT, J.: Neurosurgery 2, 414 (1945)
- NOLD, B., H. STEGMANN: Gynaecolog. 145, 3, 180 (1958)
- OHLING, A. C.: Münch. Med. Wschr. 99, 116 (1957)
- OLWIN, WAHL: Zit. bei Frank, Rosenberger
- PILCHER, C.: South M. J. 39, 39 (1946)
- PILCHER, C., W. F. MEACHAM: Surg. Gynec. & Obst. 81, 365 (1945)

QUINBY:	New Engl. J. Med. <u>235</u> , 609 (1946)
REHN, J.:	Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. <u>275</u> , 116 (1953)
RUMBLE, J. F. S.:	Brit. Dent. J. <u>86</u> (1949)
SEEGERS, W. H. et al.:	Blood <u>5</u> , 421 (1950)
SEEGERS, W. H., YOUTZ:	Zit. n. FRANK, ROSENBERGER
SMITH, C. A. H.:	Science <u>103</u> , 634 (1946)
SCHUHMACHER:	Gebh. u. Fr. Heilkd. <u>17</u> , 90 (1957)
STICH, R.:	Arch. Klin. Chir. <u>162</u> , 280 (1930)
STILLE, G., G. KRETSCHMAR:	Med. Klin. <u>47</u> , 1461 (1952)
TÜNNERHOFF, F. K.:	Mat. Med. Nordmark <u>IV/6</u> (1952)
UMBACH, W., K. HUMMEL:	Dtsch. Z. Chir. <u>277</u> , 258 (1953)
VOGEL, R.:	Arch. Klin. Chir. <u>133</u> , 241 (1924)
VOLL, S.:	Zbl. Chir. <u>76</u> , 1055 (1951)
ZASLAWSKI, M.:	Helvet. Chirurg. Acta <u>19</u> , 1, 53 (1952)

Lebenslauf

Ich bin am 26.1.1926 als erster Sohn des jetzigen Stud. -Prof. i. R. Franz Löser und seiner Gattin Dorothea, geb. Bierlmeier, geboren. Nach 4-jähriger Grundschulzeit besuchte ich 8 Jahre das Gymnasium in Schweinfurt. Darauf folgten 1944 die Einberufungen zu Arbeitsdienst und Wehrmacht.

Bei Kriegsende geriet ich in russische Kriegsgefangenschaft, aus der ich Ende 1949 heimkehrte.

1950 nahm ich das Medizin-Studium an der Universität Würzburg auf und legte 1957 die medizinische Staatsprüfung ebenda ab. Seitdem war ich an der Univ. - Kinderklinik und Univ. - Nervenklinik Würzburg als Medizinal-assistent tätig. Gegenwärtig bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des St. Markus - Krankenhauses in Frankfurt / Main.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ulmas Löser

